




Fluorinated cyclohexane derivatives, process and intermediates for their preparation and use of the fluorinated cyclohexane derivatives as fungicide and intermediates.

Patent number: EP0410191
Publication date: 1991-01-30
Inventor: NEGELE MICHAEL DR (DE); BAASNER BERND DR (DE)
Applicant: BAYER AG (DE)
Classification:
- international: A01N33/04; A01N35/02; A01N35/06; C07C201/12; C07C205/44; C07C205/45; C07C205/51; C07C205/53; C07C211/37; C07C225/20; C07C255/10
- european: A01N33/04, A01N35/04, A01N35/06, A01N37/48, C07C205/44, C07C205/45, C07C205/51, C07C205/55, C07C211/37, C07C225/20, C07C255/10, C07C255/17
Application number: EP19900113023 19900707
Priority number(s): DE19893924304 19890722

Also published as:

 US5109020 (A1)
 JP3058958 (A)
 DE3924304 (A1)

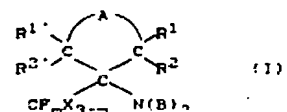
Cited documents:

 EP0317888
 DE3808276
 DE2630562
 EP0244613

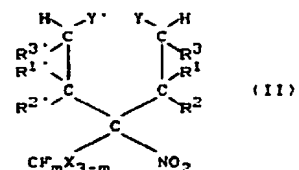
Abstract not available for EP0410191
 Abstract of correspondent: **US5109020**

The present invention relates to new fluorinated cyclohexane derivatives of the formula (I) in which the symbols used have the meaning indicated in the description, a process for their preparation, intermediates of the formula (II) in which the symbols have the meaning indicated in the description, and the use of the new fluorinated cyclohexane derivatives as fungicides and intermediates.

Ⓐ Die vorliegende Erfindung betrifft neue fluorierte Cyclohexanderivate der Formel



in der die verwendeten Symbole die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, ein Verfahren zu deren Herstellung, Zwischenprodukte der Formel



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 410 191 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90113023.7

(22) Anmeldetag: 07.07.90

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 205/51, C07C 205/44, C07C 205/45, C07C 205/53, C07C 201/12, C07C 225/20, C07C 255/10, C07C 211/37, A01N 35/02, A01N 35/06, A01N 33/04**

(30) Priorität: 22.07.89 DE 3924304

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.01.91 Patentblatt 91/05

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE FR GB IT LI

(71) Anmelder: **BAYER AG**

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: **Negele, Michael, Dr.**
Wolfskaul 6

D-5000 Köln 80(DE)

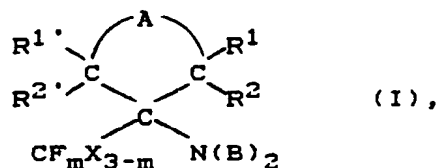
Erfinder: **Baasner, Bernd, Dr.**

Wagner-Strasse 83

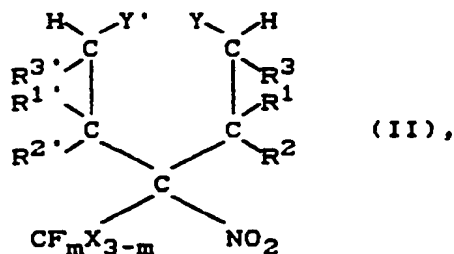
D-5060 Bergisch Gladbach 2(DE)

(54) **Neue fluorierte Cyclohexanderivate, Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung und die Verwendung der neuen fluorierten Cyclohexanderivate als Fungizide und Zwischenprodukte.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue fluorierte Cyclohexanderivate der Formel



In der die verwendeten Symbole die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, ein Verfahren zu deren Herstellung, Zwischenprodukte der Formel



EP 0 410 191 A1

EP 0 410 191 A1

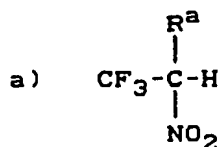
in der die Symbole die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben,
und die Verwendung der neuen fluorierten Cyclohexanderivate als Fungizide und Zwischenprodukte.

EP 0 410 191 A1

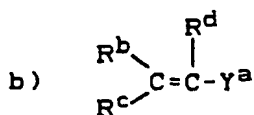
NEUE FLUORIERTE CYCLOHEXANDERIVATE, VERFAHREN UND ZWISCHENPRODUKTE ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG DER NEUEN FLUORIERTEN CYCLOHEXANDERIVATE ALS FUNGIZIDE UND ZWISCHENPRODUKTE

Die vorliegende Erfindung betrifft neue fluorierte Cyclohexanderivate, die mindestens eine Nitro- oder Amino-Gruppe enthalten und vielfältig substituiert sein können, Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung und die Verwendung der neuen fluorierten Cyclohexanderivate als Fungizide, Wirkstoffe gegen Parasiten von Nutztieren und Zwischenprodukte zur Herstellung von biologisch aktiven Substanzen.

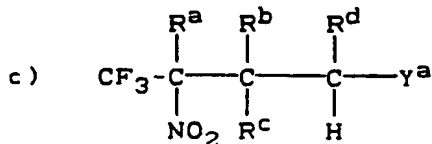
Es sind Verfahren bekannt, bei denen man Fluornitroalkane des Typs a)



mit einer α, β -ungesättigten Verbindung des Typs b)

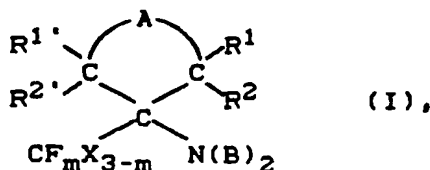


mit $\text{Y}^{\text{a}} = \text{COR}^{\text{e}}, \text{COOR}^{\text{f}}, \text{CN}, \text{NO}_2$ oder $\text{SO}_3\text{R}^{\text{g}}$, umgesetzt und dabei fluorierte Nitroalkylverbindungen des Typs c)



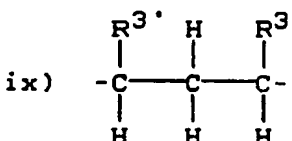
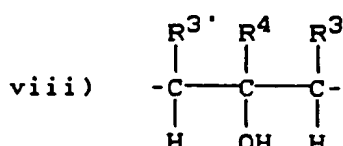
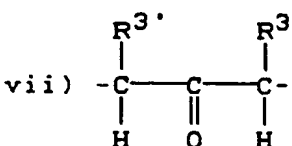
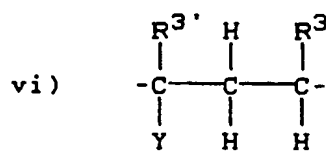
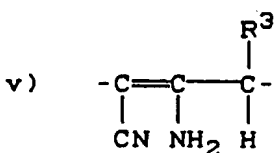
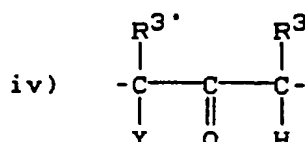
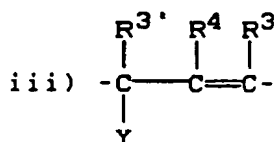
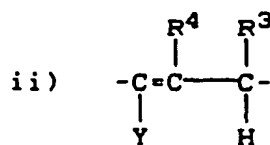
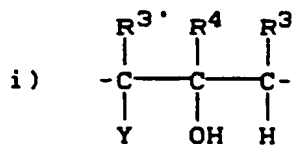
erhält. Die Umsetzung kann in Gegenwart von Alkalimetallfluoriden und einem aprotischen Lösungsmittel (siehe DE-OS 37 39 784) oder in Gegenwart von Aluminiumoxid (siehe DE-OS 38 08 276) erfolgen. Falls Fluornitroalkane des Typs a) mit $\text{R}^{\text{a}} = \text{Wasserstoff}$ zum Einsatz gelangen, können in unerwünschter Weise auch 2 Mole der Verbindung des Typs b) mit 1 Mol der Verbindung des Typs a) reagieren. Welche Produkte sich dabei bilden ist nicht angegeben.

Es wurden nun neue fluorierte Cyclohexanderivate der Formel (I) gefunden,



in der
A für einen der folgenden C_3 -Alkylreste

EP 0 410 191 A1



B für Sauerstoff oder Wasserstoff,

X für Wasserstoff, Chlor, Brom oder Methyl,

m für 1, 2 oder 3,

R^1 , R^2 , R^3 , $\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$ und $\text{R}^{3'}$ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Halogen, Cyano, gegebenenfalls substituiertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C_6 - bis C_{10} -Aryl,

R^4 für Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl

und

Y für eine $\text{COR}^{4'}$ -Gruppe mit $\text{R}^{4'}$ = Wasserstoff, C_1 -bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl (unabhängig von R^4) oder

eine CO-OR^5 -Gruppe mit R^5 = C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl oder

eine $\text{SO}_2\text{-OR}^6$ -Gruppe mit R^6 = C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl oder

eine Cyanogruppe oder

eine Nitrogruppe

stehen.

Soweit in Formel (I) als Reste substituierte Alkyl- und/oder Arylreste vorhanden sein können, kommen dabei als Substituenten beispielsweise Nitro-, Halogen-, C_1 - bis C_4 -Alkoxy- und Cyano-Gruppen in Frage. Vorzugsweise steht dabei Halogen für Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere für Fluor. Als Substituenten an Alkylresten kommen auch aromatische Reste in Frage.

Vorzugsweise sind jeweils R^1 und $\text{R}^{1'}$, unabhängig davon R^2 und $\text{R}^{2'}$, und unabhängig davon R^3 und $\text{R}^{3'}$ identisch.

Bevorzugt sind fluorierte Cyclohexanderivate der Formel (I), bei denen

A für i), ii), iv), vii) oder viii),

X für Wasserstoff oder Chlor,

EP 0 410 191 A1

m für 2 oder 3,

R^1 , R^2 , R^3 , R^1' , R^2' und R^3' unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Halogen, unsubstituiertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder substituiertes C_6 - bis C_{10} -Aryl und

Y für eine COR^4 -Gruppe mit R^4 = Wasserstoff, C_1 -bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl (unabhängig von R^4)

5 oder

eine $CO-OR^5$ -Gruppe mit R^5 = C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl oder

eine Cyanogruppe

stehen.

10 Besonders bevorzugte Einzelverbindungen der Formel (I) sind solche, bei denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

a) $A = i$), B = Sauerstoff, $m = 3$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^1' = R^2' = R^3' =$ Wasserstoff, R^4 = Methyl und $Y = COCH_3$,

b) wie a), jedoch B = Wasserstoff,

c) wie a), jedoch Y = Cyano,

15 d) $A = ii$), B = Sauerstoff, $m = 3$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^1' = R^2' = R^3' =$ Wasserstoff, R^4 = Wasserstoff und $Y = CHO$,

e) wie d), jedoch R^4 = Methyl,

f) $A = iv$), B = Sauerstoff, $m = 3$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^1' = R^2' = R^3' =$ Wasserstoff und $Y = COOCH_3$ und

20 g) $A = ix$), B = Wasserstoff, $m = 3$ und $R^1 = R^2 = R^3 = R^1' = R^2' = R^3' =$ Wasserstoff.

Die neuen fluorierten Cyclohexanderivate der Formel (I) können jeweils als ein einheitliches Strukturisomeres, aber auch als ein beliebiges Gemisch verschiedener Strukturisomere vorliegen.

Die neuen fluorierten Cyclohexanderivate der Formel (I) sind biologisch aktive Verbindungen und/oder Zwischenprodukte zur Herstellung biologisch aktiver Verbindungen. Biologisch aktiv bedeutet dabei beispielsweise, daß die Verbindungen eine gute fungizide Wirksamkeit im Pflanzenschutz bei guter Pflanzenverträglichkeit aufweisen. Ihre besondere Wirksamkeit richtet sich gegen den Erreger des Apfelschorfs.

Die gute Pflanzenverträglichkeit der erfindungsgemäßen fluorierten Cyclohexanderivate in den zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten notwendigen Konzentrationen erlaubt eine Behandlung von oberirdischen Pflanzenteilen, von Pflanz- und Saatgut und die Behandlung des Bodens. Die Wirkstoffe können in 30 die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Schäume, Pasten, Granulate, Aerosole, Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen und in Hüllmassen für Saatgut, sowie in ULV-Formulierungen.

Diese Formulierungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, z.B. flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden verflüssigten Gasen und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Hilfsmitteln wie oberflächenaktive Mittel, Emulgiermittel, Dispergiermittel und/oder schaum erzeugende Mittel. Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können beispielsweise auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel angewendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage Aromaten, chlorierte Aromaten, chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ether, 40 Ester, Ketone, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und/oder Wasser. Als verflüssigte gasförmige Streckmittel oder Trägerstoffe werden solche Flüssigkeiten verstanden, die bei normalem Druck und normaler Temperatur gasförmig sind, beispielsweise Aerosoltreibgase wie niedrige Halogenkohlenwasserstoffe, Butan, Propan, Stickstoff und Kohlendioxid. Als feste Trägerstoffe kommen beispielsweise in Frage natürliche Gesteinsmehle, synthetische Gesteinsmehle, hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate. Als 45 feste Trägerstoffe für Granulate sind weiterhin von Interesse gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine sowie synthetische Granulate aus anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem Material wie Sägemehl, Kokosnußschalen, Maiskolben oder Tabakstengel. Als Emulgier- und/oder schaum erzeugende Mittel kommen beispielsweise nichtionogene und anionische Emulgatoren in Frage, als Dispergiermittel Lignin-Sulfit-Ablaugen und Methylcellulose.

50 In die Formulierungen können auch Haftmittel wie Carboxymethylcellulose eingesetzt werden.

Die Formulierungen können beispielsweise 0,1 bis 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise 0,5 bis 90 Gew.-%, enthalten. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in den Formulierungen in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen, z.B. in Kombination mit anderen Fungiziden, Insektiziden, Akariziden und 55 Herbiziden, sowie in Mischungen mit Düngemitteln und Wachstumsregulatoren.

Die Wirkstoffe können als solche, in Form ihrer Formulierungen oder den daraus bereiteten Anwendungsformen, wie gebrauchsfertigen Lösungen, emulgierbaren Konzentraten, Emulsionen, Schäumen, Suspensionen, Spritzpulver, Pasten, löslichen Pulvern, Stäubemitteln und/oder Granulaten, angewendet werden. Die Anwendung kann beispielsweise durch Gießen, Verspritzen, Versprühen, Verstreuen, Verstäuben,

EP 0 410 191 A1

Verschäumen oder Bestreichen erfolgen. Es ist ferner möglich, die Wirkstoffe nach dem Ultra-Low-Volume (ULV)-Verfahren auszubringen oder die Wirkstoffzubereitung oder den Wirkstoff selbst in den Boden zu injizieren. Es kann auch das Saatgut der Pflanzen behandelt werden.

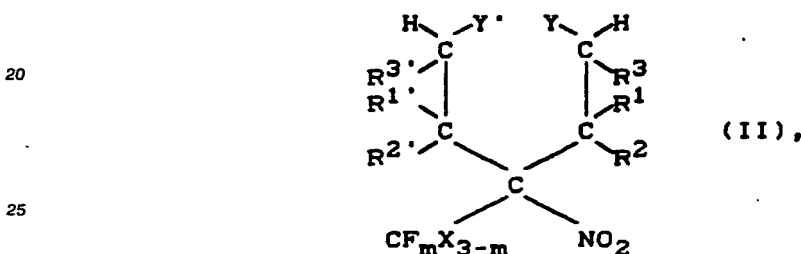
Bei der Behandlung von Pflanzenteilen können die Wirkstoffkonzentrationen in den Anwendungsformen in einem großen Bereich variiert werden. Sie liegen im allgemeinen bei 1 bis 0,0001 Gew.-%, bevorzugt bei 0,5 bis 0,001 Gew.-%.

Bei der Saatgutbehandlung werden im allgemeinen Wirkstoffmengen von 0,001 bis 50 g/kg Saatgut, bevorzugt 0,01 bis 10 g/kg Saatgut angewendet.

Bei der Behandlung des Bodens sind Wirkstoffkonzentrationen im Bereich von 0,0001 bis 0,1 Gew.-%, bevorzugt 0,0001 bis 0,02 Gew.-% am Wirkungsort anwendbar.

Soweit neue fluorierte Cyclohexanderivate der Formel (I) als Zwischenprodukte zur Herstellung biologisch aktiver Verbindungen eingesetzt werden, können daraus beispielsweise durch Umsetzung mit Chlormeisensäureestern Carbamate oder mit Isocyanaten Harnstoffe hergestellt werden, die insektizide und/oder herbizide Aktivität besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von fluorierten Cyclohexan-derivaten der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel (II)



in der
X, m, R¹, R², R³, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} und Y die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und
Y' für eine COR⁴-, CO-OR⁵- oder Cyanogruppe (R⁴ und R⁵ wie bei Y definiert) steht,
in Gegenwart einer Base cyclisiert und gegebenenfalls anschließend umderivatisiert.

Als Basen kommen die verschiedensten basisch wirkenden Verbindungen in Frage, beispielsweise Alkalimetallfluoride in einem aprotischen Lösungsmittel, Hydroxide, Carbonate, Alkoholate, Hydride und Amide von Alkali- und Erdalkalimetallen, organische Basen wie Tetraalkylammoniumhydroxide und Anionenaustauscher in basischer Form. Reaktionsbedingungen für die Cyclisierungsreaktion sind beispielsweise Temperaturen im Bereich von -78 bis +150 °C, Reaktionszeiten im Bereich von 6 bis 48 Stunden und die Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel. Bevorzugt ist die Temperatur im Bereich 0 bis 82 °C und das Lösungsmittel Acetonitril.

Die Cyclisierungsreaktion verläuft besonders einfach, wenn bei der eingesetzten Verbindung der Formel (II) Y und/oder Y' für COR⁴-Gruppe steht und man Verbindungen der Formel (I) mit A = i) erhalten will. In diesem Falle ist es im allgemeinen ausreichend, bei der weiter unten beschriebenen Herstellung der Verbindung der Formel (II) das Reaktionsgemisch länger und/oder bei höherer Temperatur zu rühren als üblich, z.B. über Nacht (ca. 18 Std.) bei am Rückfluß siedendem Acetonitril. Die Gegenwart von Kaliumfluorid und einem aprotischen Lösungsmittel reicht dann bereits aus, um ohne weiteres und ohne Umderivatisierung die angegebenen Verbindungen der Formel (I) mit A = i) zu erhalten.

Wenn man die Cyclisierung mit anderen Basen als Kaliumfluorid in einem aprotischen Lösungsmittel durchführen möchte, ist es vorteilhaft, bei der Herstellung der Verbindung der Formel (II) diese zu isolieren und die Cyclisierungsreaktion getrennt von der Herstellung der Verbindung der Formel (II) durchzuführen.

Wenn man starke Basen einsetzt, z.B. konzentrierte Kaliumhydroxid-Lösungen, Alkoholate, Amide oder Hydride und/oder Y bzw. Y' in der eingesetzten Verbindung der Formel (II) einen stark aktivierenden Rest darstellt, wie COOR⁵, CN oder CHO, so findet im allgemeinen nach der Cyclisierung eine Dehydratisierung statt. Dann werden Verbindungen der Formel (I) mit A = ii) oder iii) erhalten. Verbindungen der Formel (I) mit A = ii) werden vorzugsweise erhalten, wenn man eine Verbindung der Formel (II) einsetzt mit R^{3'} = Wasserstoff und Verbindungen der Formel (I) mit A = iii) werden im allgemeinen erhalten, wenn man eine Verbindung der Formel (II) mit R^{3'} ≠ Wasserstoff einsetzt und R³ eine die Dehydratisierung fördernde Gruppe, z.B. eine Aryl- oder Cyanogruppe, ist.

EP 0 410 191 A1

Verbindungen der Formel (I) mit A = iv) und Y = COOR⁵ können erhalten werden, wenn man eine Verbindung der Formel (II) mit Y = Y' = COOR⁵ mit einer stöchiometrischen Menge Alkalimetallalkoholat umsetzt und anschließend hydrolysiert. Decarboxyliert man noch zusätzlich, z.B. durch saure Hydrolyse bei erhöhter Temperatur, so können auch Verbindungen der Formel (I) mit A = vii) erhalten werden.

5 Verbindungen der Formel (I) mit A = v) können erhalten werden, wenn man eine Verbindung der Formel (II) mit Y = Y' = CN und R³ = Wasserstoff mit einer starken Base, z.B. einem Hydrid oder Amid, in hoher Verdünnung in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in einem Dialkylether oder cyclischen Ether, cyclisiert. Eine anschließende saure Hydrolyse kann dann Verbindungen der Formel (I) liefern, bei denen A für iv) mit Y = CN und R³ = Wasserstoff steht

10 Bei sämtlichen, bisher beschriebenen Cyclisierungs- und Umdерivatisierungsreaktionen werden Verbindungen der Formel (I) mit B = Sauerstoff erhalten. Man kann daraus die entsprechenden Verbindungen mit B = Wasserstoff durch eine Hydrierung erhalten.

Eine derartige Hydrierung kann man beispielsweise katalytisch mit Wasserstoff oder durch Umsetzung mit Metallhydriden durchführen. Bei der katalytischen Hydrierung mit Wasserstoff kann man in Gegenwart oder in Abwesenheit von Lösungsmitteln arbeiten. Im allgemeinen ist es vorteilhaft, in Gegenwart eines
15 Lösungsmittels zu arbeiten, da dann eine bessere Kontrolle der exotherm verlaufenden Hydrierung möglich ist.

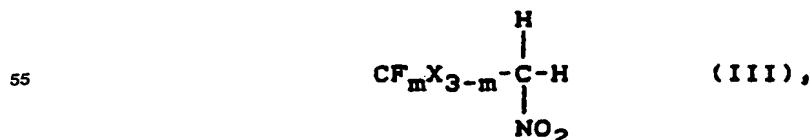
Als Lösungsmittel kommen beispielsweise inerte organische Lösungsmittel in Frage. Geeignet sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Ethylenglykol und Diethylenglykol, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykolmonomethylether, Ethylenglykolmonoethylether, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonoethylether und Diethylenglykoldimethylether, gesättigte Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan und Ester wie Essigsäureethylester. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol und Ethanol. Bei der katalytischen Hydrierung kann der Wasserstoffdruck in weiten Grenzen variieren. Bevorzugt sind Drucke im Bereich 1 bis 30 bar, insbesondere 5 bis 20 bar. Die Reaktionstemperatur kann ebenfalls in weiten Grenzen variiert werden, beispielsweise zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 10 und 80 °C. Im allgemeinen ist es vorteilhaft, für die Hydrierung von 1 Mol einer Verbindung der Formel (I) mit B = Sauerstoff zu der entsprechenden Verbindung mit B = Wasserstoff mindestens 3 Mole Wasserstoff einzusetzen. Geeignete Katalysatoren für die katalytische Hydrierung mit Wasserstoff sind beispielsweise solche, die aus Metallen und/oder Verbindungen von Elementen der 8. Nebengruppe des periodischen Systems der
20 Elemente bestehen oder diese enthalten. Dabei sind die Metalle Ruthenium, Rhodium, Palladium, Platin, Kobalt und Nickel und deren Verbindungen bevorzugt. Derartige Metalle und Metallverbindungen können auch auf Trägermaterialien aufgebracht sein. Metallische Katalysatoren können auch als Skelettkatalysatoren vom Raney-Typ eingesetzt werden. Geeignete Katalysatormengen sind beispielsweise solche von 0,1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel (I) mit B = Sauerstoff.

35 Parallel zu der zuvor beschriebenen Hydrierung einer Verbindung der Formel (I) mit B = Sauerstoff zu der entsprechenden Verbindung mit B = Wasserstoff können weitere Reaktionen stattfinden oder unterdrückt werden. Bei solchen weiteren Reaktionen kann es sich z.B. um eine Überführung einer im Molekülteil A vorhandenen Carbonylgruppe in eine Hydroxylgruppe und/oder um die Hydrierung einer im Molekülteil A vorhandenen Doppelbindung handeln.

40 Aus Verbindungen der Formel (I) mit Y = COOR⁵ oder CN lassen sich durch saure Hydrolyse unter milden Bedingungen (z.B. Temperatur unter 60 °C) die entsprechenden Carbonsäuren herstellen und daraus durch Decarboxylierung entsprechende Verbindungen der Formel (I) mit A = viii) erhalten.

Aus Verbindungen der Formel (I), bei denen im Molekülteil A eine zentrale Carbonylgruppe vorliegt, lassen sich durch Umsetzung mit Hydrazin die entsprechenden Hydrazone herstellen, aus denen durch die
45 Abspaltung von Stickstoff unter dem Einfluß starker Basen und gegebenenfalls erhöhten Temperaturen Verbindungen der Formel (I) mit A = ix) und B = Wasserstoff erhalten werden können, die statt der ursprünglichen Carbonylgruppe eine Methylengruppe enthalten und bei denen die Nitrogruppe zur Amino-
gruppe reduziert wurde.

Die für die Herstellung der neuen fluorierten Cyclohexanderivate der Formel (I) als Ausgangsverbindungen benötigten Verbindungen der Formel (II) sind ebenfalls neu und können erhalten werden, indem man 1
50 Mol eines Fluornitroalkans der Formel (III)



EP 0 410 191 A1

In der

X und m die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart von Alkalimetallfluoriden und einem polaren, aprotischen Lösungsmittel mit mindestens 2 Molen einer oder mehreren α,β -ungesättigten Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt



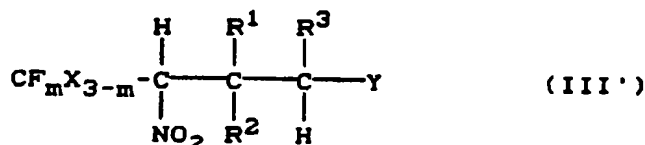
in der

R^1 , R^2 , R^3 und Y die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

Im Gegensatz zur DE-OS 3 739 784 wird dabei beispielsweise die Verbindung der Formel (IV) im Überschuß von mindestens 2 Molen vorgelegt und bei tiefer Temperatur, z.B. bei -78 bis $+10^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei 0 bis 10°C , mit einem Mol einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt. Gegebenenfalls kann man zur Vervollständigung der Reaktion bei erhöhter Temperatur nachrühren, z.B. bei 50 bis 100°C , vorzugsweise bei 70 bis 85°C .

Werden mehrere α,β -ungesättigte Verbindungen der Formel (IV) eingesetzt, insbesondere zwei derartige Verbindungen nacheinander, so lassen sich unsymmetrische Verbindungen der Formel (II) erhalten, d.h. Verbindungen der Formel (II), bei denen R^1 und $\text{R}^{1'}$, R^2 und $\text{R}^{2'}$, R^3 und $\text{R}^{3'}$ und/oder Y und Y' jeweils verschieden voneinander sind.

Eine besondere Verfahrensweise zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) besteht darin, daß man zunächst gemäß der DE-OS eine Verbindung der Formel (III')



(Bedeutungen von X, m, R^1 , R^2 und R^3 wie bei Formel (I) angegeben)

herstellt, diese reinigt und dann in einem zweiten Schritt mit einer Verbindung der Formel (IV) umgesetzt.

Es ist ausgesprochen überraschend, daß mit den neuen fluorlierten Cyclohexanderivaten der Formel (I) eine neue Verbindungsklasse mit biologischen Wirkungen zur Verfügung gestellt werden konnte, denn weder die Wirkungen der Stoffe der neuen Verbindungsklasse, noch deren gute Zugänglichkeit konnte aus dem eingangs geschilderten Stand der Technik erwartet werden.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von 4-Trifluormethyl-4-nitropimelinsäuredimethylester (Formel (II), $m = 3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^{1'} = \text{R}^{2'} = \text{R}^{3'} = \text{Wasserstoff}$, $\text{Y} = \text{Y}' = \text{COOCH}_3$)

In 150 ml Acetonitril wurden bei 5°C 27 g (0,465 Mol) geglühtes Kaliumfluorid und 86 g (1,0 Mol) Acrylsäuremethylester vorgelegt und langsam unter Rühren innerhalb einer Stunde 60 g (0,465 Mol) Trifluornitroethan zugetropft. Nach dem Ansteigen der Temperatur auf 60°C wurde noch 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wurde filtriert und der Rückstand mit 100 ml Acetonitril nachgewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wurde das Lösungsmittel und nicht umgesetztes Einsatzmaterial im Wasserstrahlvakuum (12 mbar) abgezogen und der Rückstand (98 g) bei 0,05 mbar fraktioniert destilliert. Es wurden 86 g Produkt (= 61 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 124 bis 127°C bei 0,05 mbar erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei $\delta = 2,38$ bis $2,61$ ppm (m, 8H, 4CH_2) und $3,69$ ppm (s, 6H, 2OCH_3) gemessen gegen Tetramethylsilan als Inneren Standard. Das ^{19}F -NMR-

EP 0 410 191 A1

Spektrum zeigte eine charakteristische Bande bei $\delta = +7,5$ ppm (s, CF_3) gemessen gegen CF_3COOH als externen Standard.

5 Beispiel 2

Herstellung von 4-Trifluormethyl-4-nitropimelinsäuredinitril (Formel (II)), $m = 3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^{1'} = \text{R}^{2'} = \text{R}^{3'} = \text{Wasserstoff}$, $\text{Y} = \text{Y}' = \text{CN}$

10

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurden anstelle von 86 g Acrylsäuremethylester 53 g (1,0 Mol) Acrylnitril eingesetzt. Die Aufarbeitung ergab 75 g (= 68 % der Theorie) Produkt mit einem Siedepunkt von 115 bis 118 °C bei 0,05 mbar.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei $\delta = 2,54$ bis 2,78 ppm (m, 8H, 4CH_2) gemessen gegen Tetramethylsilan als inneren Standard. Das ^{19}F -NMR-Spektrum zeigte eine charakteristische Bande bei $\delta = +10,4$ ppm (s, CF_3) gemessen gegen CF_3COOH als externen Standard.

20 Beispiel 3

Herstellung von 4-Trifluormethyl-4-nitro-7-oxopelargonsäuremethylester (Formel (II)) $m = 3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^{1'} = \text{R}^{2'} = \text{R}^{3'} = \text{Wasserstoff}$, $\text{Y} = \text{COOCH}_3$, $\text{Y}' = \text{COCH}_3$

25

In 75 ml Acetonitril wurden bei 5 °C 43 g (0,2 Mol) 4-Trifluormethyl-4-nitrovaleriansäuremethylester und 5,8 g (0,1 Mol) geglähtes Kaliumfluorid vorgelegt und langsam unter Rühren mit 17,5 g (0,25 Mol) Methylvinylketon versetzt. Es trat eine Erwärmung bis auf 50 °C auf, anschließend wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wurde filtriert, der Rückstand mit 20 ml Acetonitril nachgewaschen und das Filtrat und die Waschflüssigkeit vereinigt. Daraus wurde das Lösungsmittel und nicht umgesetztes Methylvinylketon im Wasserstrahlvakuum (12 mbar) abgezogen, der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, nacheinander mit 50 ml Wasser, 25 ml 5 gew.-%iger wäßriger Salzsäure und nochmals 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum einer Ölpumpe destilliert. Es wurden 38 g Produkt (= 67 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 102 bis 105 °C bei 0,05 mbar erhalten.

35

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei $\delta = 2,18$ ppm (s, 3H, CH_3), 2,41 bis 2,68 ppm (m, 8H, 4CH_2) und 3,72 ppm (s, 3H, OCH_3) gemessen gegen Tetramethylsilan als externen Standard.

40 Beispiel 4

Herstellung von 4-Trifluormethyl-4-nitro-7-oxocaprylsäurenitril (Formel (II)), $m = 3$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^{1'} = \text{R}^{2'} = \text{R}^{3'} = \text{Wasserstoff}$, $\text{Y} = \text{CN}$, $\text{Y}' = \text{CHO}$

45

In 75 ml Acetonitril wurden bei 5 °C 37 g (0,2 Mol) 4-Trifluormethyl-4-nitrovaleronitril und 5,8 g (0,1 Mol) geglähtes Kaliumfluorid vorgelegt und langsam unter Rühren mit 14 g (0,25 Mol) Acrolein versetzt. Die Mischung erwärmte sich auf ca. 40 °C und wurde anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wurde das Gemisch abfiltriert, der Rückstand mit 20 ml Acetonitril nachgewaschen, das Filtrat und die Waschflüssigkeit vereinigt und daraus das Lösungsmittel und unumgesetztes Acrolein im Wasserstrahlvakuum (12 mbar) abgezogen. Anschließend wurde der Rückstand im 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, nacheinander mit 50 ml Wasser, 25 ml 5 gew.-%iger wäßriger Salzsäure und nochmals 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde im Ölpumpenvakuum destilliert. Es wurden 32 g Produkt (= 72 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 110 bis 112 °C bei 0,05 mbar erhalten.

55

Beispiel 5

EP 0 410 191 A1

Herstellung von 1-Methyl-2-acetyl-4-trifluormethyl-4-nitro-cyclohexan-1-ol (Formel (I), $m = 3$, $B = \text{Sauerstoff}$, $R^1 = R^2 = R^{1'} = R^{2'} = \text{Wasserstoff}$, $A = i$) mit $R^3 = R^{3'} = \text{Wasserstoff}$, $R^4 = \text{CH}_3$ und $Y = \text{COCH}_3$)

- 5 In 150 ml Acetonitril wurden bei 5 °C 27 g (0,465 Mol) geglühtes Kaliumfluorid und 70 g (1,0 Mol) Methylvinylketon vorgelegt und unter Rühren 60 g (0,465 Mol) Trifluornitroethan innerhalb 1 Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich auf 70 °C und wurde dann noch bei Raumtemperatur 4 Stunden nachgerührt. Im Reaktionsgemisch lag dann laut gaschromatographischer Untersuchung 5-Trifluormethyl-5-nitrononan-2,8-dion vor (Formel (II), $m = 3$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} =$

10 Wasserstoff, $Y = Y' = \text{COCH}_3$).

- Nach weiterem 5-stündigen Rühren bei 80 °C war dieses Produkt vollständig zu dem in der Überschrift genannten Produkt cyclisiert. Danach wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert, der Rückstand mit 100 ml Acetonitril nachgewaschen, das Filtrat und die Waschflüssigkeit vereinigt und im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittel und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial abgezogen. Der Rückstand wurde in 200 ml
- 15 Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml Wasser, danach mit 50 ml 5 gew.-%iger wäßriger Salzsäure und danach nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und so einen öligen Rückstand erhalten, der im Vakuum einer Ölpumpe destilliert wurde. Es wurden 80 g Produkt (= 64 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 112 bis 115 °C bei 0,5 mbar erhalten. In der Vorlage erstarrte das Material allmählich und wies einen Schmelzpunkt von 86 bis 87 °C auf.

- 20 Die aufgenommenen Kernresonanz-Spektren ergaben folgende charakteristische Daten:

¹H-NMR: $\delta = 1,18$ ppm (s, 3H, CH₃); 1,24 ppm (dd, 1H, CH₂, ²J(H-H) = 14,2 Hz, ³J(H-H) = 4,7 Hz, ⁴J(H-H) = 3,2 Hz); 1,82 ppm (dt, 1H, CH₂, ²J(H-H) = 14,2 Hz, ³J(H-H) = 4,1 Hz); 2,20 ppm (s, 3H, CH₃); 2,43 ppm (dd, 1H, CH, ³J(H-H) = 13,5 Hz u. 4,8 Hz); 2,54 - 2,77 ppm (dt u. dq, 4H, 2CH₂); 3,81 ppm (d, 1H, OH, ⁴J(H-H) = 3,2 Hz) gemessen gegen Tetramethylsilan als internen Standard.

25 ¹³C-NMR (protonenentkoppelt, Zuordnung durch DEPT-Experiment belegt): $\delta = 23,4$ ppm (CH₂); 26,3 ppm (CH₂); 28,1 ppm (CH-C=O-); 31,3 ppm (CH₃-C-OH); 34,5 ppm (CH₂); 52,4 ppm (CH); 67,9 ppm (-C-OH); 91,1 ppm (CF₃-C-NO₂, J(C-F) = 27 Hz); 122,7 ppm (CF₃, J(C-F) = 284 Hz); 211,5 ppm (C=O) gemessen gegen Tetramethylsilan als internen Standard.

¹⁹F-NMR: $\delta = +1,0$ ppm (s) gemessen gegen CF₃COOH als externen Standard.

30

Beispiel 6

- 35 Herstellung von 1-Methyl-2-acetyl-4-amino-4-trifluormethylcyclohexan-1-ol (Formel (II) mit $m = 3$, $B = \text{Wasserstoff}$, $R^1 = R^2 = R^{1'} = R^{2'} = \text{Wasserstoff}$ und $A = i$) mit $R^3 = R^{3'} = \text{Wasserstoff}$, $R^4 = \text{CH}_3$ und $Y = \text{COCH}_3$)

In 100 ml Methanol wurden 27 g (0,1 Mol) des gemäß Beispiel 5 hergestellten Produktes bei 50 bis

40 70 °C und einem Wasserstoffdruck von 50 bis 60 bar 6 Stunden lang in einem Edelstahlautoklaven an 3 g Palladium auf Kohle (5 Gew.-% Palladium enthaltend) hydriert. Zur Aufarbeitung wurde das Hydriergemisch filtriert und aus dem Filtrat das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wurde im Vakuum einer Ölpumpe destilliert und es wurden 15 g (= 63 % der Theorie) des Produktes mit einem Siedepunkt von 68 bis 71 °C bei 0,05 mbar erhalten.

45 Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei $\delta = 1,23$ ppm (s, 3H, CH₃-C-OH); ca. 1,25 ppm (s, br, 2H, NH₂); 1,32 bis 2,08 ppm (mehrere m, 6H, 3CH₂); 2,28 ppm (s, 3H, CH₃-C=O); ca. 3,82 ppm (s, br, 1H, OH) gemessen gegen Tetramethylsilan als inneren Standard.

Das ¹⁹F-NMR-Spektrum zeigte eine charakteristische Bande bei $\delta = -6,3$ ppm (s, CF₃) gemessen gegen CF₃COOH als externen Standard.

50

Beispiel 7

- 55 Herstellung von 1-Formyl-3-trifluormethyl-3-nitrocyclohex-1-en (Formel (II) mit $m = 3$, $B = \text{Sauerstoff}$, $R^1 = R^2 = R^{1'} = R^{2'} = \text{Wasserstoff}$ und $A = ii$) mit $Y = \text{COR}^4$ und $R^3 = R^4 = R^{3'} = R^{4'} = \text{Wasserstoff}$)

In 50 ml Acetonitril wurden bei 50 °C 27 g (0,465 Mol) geglühtes Kaliumfluorid und 56 g (1,0 Mol)

EP 0 410 191 A1

Acrolein vorgelegt und unter Rühren 60 g (0,465 Mol) Trifluornitroethan in 1 Stunde zugetropft. Das Gemisch erwärmte sich auf 80 °C und wurde danach 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Im Reaktionsgemisch lag dann gemäß gaschromatographischer Untersuchung ein 4:1-Gemisch aus 4-Trifluormethyl-4-nitroheptan-1,7-dial vor (Formel (II) mit $m = 3$, $Y = Y' = \text{CHO}$, alle anderen Substituenten = Wasserstoff) und 2-Formyl-4-trifluormethyl-4-nitrocyclohexan-1-ol (Formel (I) mit $m = 3$, $B = \text{Sauerstoff}$, $R^1 = R^2 = R^1' = R^2' = \text{Wasserstoff}$ und $A = i$) mit $Y = \text{CHO}$, $R^3 = R^4 = R^3' = R^4' = \text{Wasserstoff}$.

Es wurde weitere 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Danach war der Ringschluß zum 2-Formyl-4-trifluormethyl-4-nitrocyclohexan-1-ol vollständig.

Danach wurde das Gemisch abfiltriert, der Rückstand mit 100 ml Acetonitril gewaschen, das Filtrat und die Waschflüssigkeit vereinigt und im Wasserstrahlvakuum Lösungsmittel und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial abgezogen. Der dabei verbliebene Rückstand wurde in 200 ml Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml Wasser, danach 50 ml 5 gew.-%iger wäßriger Salzsäure und danach nochmals 100 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum verblieben 90 g eines Öles, das gemäß gaschromatographischer Untersuchung zu 80 % aus 2-Formyl-4-trifluormethyl-4-nitrocyclohexan-1-ol und zu 20 % des entsprechenden dehydratisierten Produkts (siehe Überschrift) bestand. Während der Destillation dieses Öls erfolgte thermisch die vollständige Dehydratisierung zu dem in der Überschrift angegebenen Produkt. Dieses wurde in einer Ausbeute von 51 g (= 49 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 86 bis 91 °C bei 0,05 mbar erhalten.

Aus dem aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum wurden folgende Shifts und Kopplungskonstanten ermittelt (^1H - ^1H -Kopplungskonstanten J (Hz) in $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, gemessen bei 360.116 MHz)

Shifts δ (ppm)	Kopplungskonstanten J (Hz)
H an C-2 = 6,883	$J_{24e} = 2,26$; $J_{23a'} = 2,19$; $J_{23a'} = 2,85$
$H_{3e'} = 2,705$	$J_{3e'3a'} = (-) 18,33$; $J_{3a'4e} = 2,26$
$H_{3a'} = 2,495$	$J_{3a'4e} = 6,26$
$H_{4e} = 2,883$	$J_{4e4a} = (-) 14,30$
$H_{4a} = 2,163$	$J_{4a3a'} = 10,93$; $J_{4a3e'} = 6,74$
$H_{6e'} = 3,638$	$J_{6e'6a'} = (-) 18,25$
$H_{6a'} = 2,661$	$J_{6e'2} = 2,34$
H an C-7 = 9,488	

Die Messungen wurden gegen Tetramethylsilan als inneren Standard durchgeführt.

Das aufgenommene ^{19}F -NMR-Spektrum wies eine charakteristische Bande bei $\delta = +1,8$ ppm (s, CF_3) auf, gemessen gegen CF_3COOH als externen Standard.

Beispiel 8

Herstellung von 1-Methyl-2-formyl-4-trifluormethyl-4-nitrocyclohex-1-en (Formel (II), $m = 3$, $B = \text{Sauerstoff}$, $R^1 = R^2 = R^1' = R^2' = \text{Wasserstoff}$ und $A = ii$) mit $Y = \text{COR}_4$, $R^3 = R^4 = R^3' = \text{Wasserstoff}$ und $R^4 = \text{Methyl}$)

In 75 ml Acetonitril wurden bei 5 °C 40 g (0,2 Mol) 4-Trifluormethyl-4-nitrobutan-2-on und 5,8 g (0,1 Mol) geglähtes Kaliumfluorid vorgelegt und unter Rühren langsam 14 g (0,25 Mol) Acrolein zugesetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich auf 40 °C, anschließend wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

Im Reaktionsgemisch lag dann gemäß gaschromatographischer Untersuchung im wesentlichen 4-Trifluormethyl-4-nitro-octan-7-on-1-al (Formel (II) $m = 3$, $Y = \text{CHO}$, $Y' = \text{COCH}_3$ und allen anderen Substituenten = Wasserstoff) vor.

Durch weiteres 5-stündiges Rühren bei 80 °C wurde dieses Produkt zu 1-Methyl-2-formyl-4-trifluormethyl-4-nitrocyclohexan-1-ol umgewandelt.

Das Reaktionsgemisch wurde dann abfiltriert, der Rückstand mit 50 ml Acetonitril gewaschen, aus dem mit der Waschflüssigkeit vereinigten Filtrat im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittel und nicht umgesetztes Acrolein abgezogen. Der verbleibende Rückstand wurde in 200 ml Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml Wasser, danach 50 ml 5 gew.-%iger Salzsäure und danach nochmals 100 ml Wasser gewaschen und über

EP 0 410 191 A1

Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand im Vakuum einer Ölpumpe destilliert, wobei eine Dehydratisierung zu dem in der Überschrift genannten Produkt stattfand. Es wurden 22 g Produkt (= 43 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 90 bis 94 °C bei 0,05 mbar erhalten.

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei δ = 2,16 ppm (s, 3H, CH₃); 2,38 bis 2,91 ppm (m, 5H, CH₂); 3,66 ppm (dm, 1H, CH₂) und 10,5 ppm (s, 1H, CHO) gemessen gegen Tetramethylsilan als internen Standard.

Das ¹⁹F-NMR-Spektrum zeigte eine charakteristische Bande bei δ = +1,3 ppm (s, CF₃) gemessen gegen CF₃COOH als externen Standard.

10

Beispiel 9

Herstellung von 2-(Methyloxycarbonyl)-4-trifluormethyl-4-nitrocyclohexan-1-on (Formel (I) mit m = 3, B = Sauerstoff, R¹ = R² = R^{1'} = R^{2'} = Wasserstoff und A = iv) mit Y = COOCH₃ und R³ = R^{3'} = Wasserstoff)

In 100 ml absolutem Methanol wurden bei Raumtemperatur 30 g (0,1 Mol) des Produktes aus Beispiel 1 vorgelegt und unter Rühren und Eiskühlung 18 g einer 30 gew.-%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol (= 0,1 Mol Natriummethylat) zugetropft. Nachdem keine Reaktionswärme mehr frei wurde, wurde das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 6 g Eisessig zur Hydrolyse versetzt und dann in 200 ml Wasser eingerührt. Diese Mischung wurde 3 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde der Ether im Wasserstrahlvakuum abgezogen und der dabei verbliebene Rückstand im Vakuum einer Ölpumpe destilliert. Es wurden 17 g Produkt (= 63 % der Theorie) mit einem Siedepunkt von 73 bis 79 °C bei 0,05 mbar erhalten.

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei δ = 2,39 bis 2,81 ppm (m, 6H, CH₂); 3,38 ppm (d, 1H, CH) und 3,89 ppm (s, 3H, CH₃O) gemessen gegen Tetramethylsilan als inneren Standard.

30

Beispiel 10

Herstellung von 4-Trifluormethyl-4-nitrocyclohexan-1-on (Formel (II) mit m = 3, B = Sauerstoff, R¹ = R² = R^{1'} = R^{2'} = Wasserstoff und A = vii) mit R³ = R^{3'} = Wasserstoff)

27 g (0,1 Mol) gemäß Beispiel 9 hergestelltes Produkt wurden in 100 ml 20 gew.-%iger Salzsäure 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Ether extrahiert, der Etherextrakt mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers wurde der Rückstand destilliert. Es wurden 14,8 g (= 70 % der Theorie) des in der Überschrift angegebenen Produktes mit einem Kochpunkt von 50 bis 53 °C bei 0,05 mbar erhalten.

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei δ = 2,27 bis 2,75 ppm (m, 8H, CH₂) gemessen gegen Tetramethylsilan als inneren Standard.

45

Beispiel 11

Herstellung von 1-Trifluormethyl-1-aminocyclohexan (Formel (II) mit m = 3, B = Wasserstoff, R¹ = R² = R^{1'} = R^{2'} = Wasserstoff und A = ix) mit R³ = R^{3'} = Wasserstoff)

21,1 g (0,01 Mol) gemäß Beispiel 10 hergestelltes Produkt wurden mit 0,3 Mol 85 gew.-%iger Hydrazinlösung und 22 g feingepulvertem Kallumhydroxid in 100 ml Triethylenglykol 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Hydrazinhydrat wurde abdestilliert bis maximal 190 °C. Nach 2 Stunden war die Stickstoffentwicklung abgeschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 500 ml Wasser versetzt, mehrfach ausgeethert und die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers wurden 8,8 g (= 53 % der Theorie) des in der Überschrift angegebenen Produktes mit einem Siedepunkt von 112 bis 114 °C bei 20 mbar erhalten.

EP 0 410 191 A1

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei $\delta = 1,3$ ppm (breites s, NH_2) und 2,16 bis 2,65 ppm (m, 1OH, CH_2) gemessen gegen Tetramethylsilan als inneren Standard.

Das ^{19}F -NMR-Spektrum zeigte eine charakteristische Bande bei $\delta = -5,8$ ppm (s, CF_3) gemessen gegen CF_3COOH als externen Standard.

5

Beispiel 1210 Venturia Test (Apfel), protektiv

Eine Wirkstoffzubereitung wurde hergestellt, indem 1 Gew.-Teil des gemäß Beispiel 6 hergestellten Produktes mit 4,7 Gew.-Teilen Aceton und 0,3 Gew.-Teilen Alkylaryl-polyglykolether vermischt und dieses Konzentrat mit Wasser auf eine Konzentration von 10 ppm verdünnt wurde. Zur Prüfung auf protektive
15 Wirksamkeit wurden junge Pflanzen mit der Wirkstoffzubereitung bis zur Tropfnässe bespritzt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages wurden die Pflanzen mit einer wäßrigen Konidiensuspension des Apfelschorf-erregers (*Venturia inaequalis*) inokuliert und dann 1 Tag bei 20°C und 100 % relativer Luftfeuchtigkeit in einer Inkubationskabine stehengelassen.

Die Pflanzen wurden dann im Gewächshaus bei 20°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70 %
20 aufgestellt.

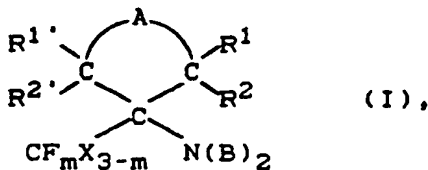
12 Tage nach der Inokulation erfolgte die Auswertung.

Es ergab sich ein Wirkungsgrad von 62 % gegenüber der unbehandelten Kontrolle.

25 Ansprüche

1. Neue fluorierte Cyclohexanderivate der Formel (I)

30



35

in der

A für einen der folgenden C_3 -Alkylreste

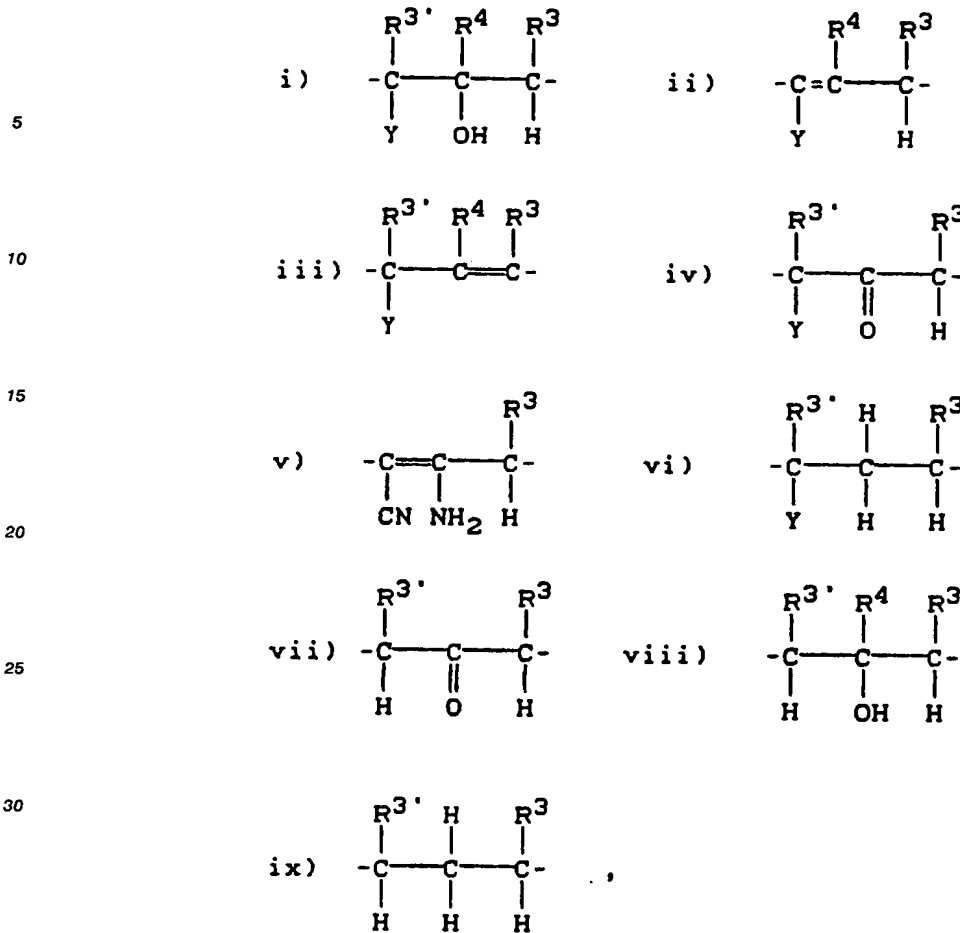
40

45

50

55

EP 0 410 191 A1



B für Sauerstoff oder Wasserstoff,

X für Wasserstoff, Chlor, Brom oder Methyl,

m für 1, 2 oder 3,

40 $R^1, R^2, R^3, R^{1'}, R^{2'}$ und $R^{3'}$ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Halogen, Cyano, gegebenenfalls substituiertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C_6 - bis C_{10} -Aryl,

R^4 für Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl

und

Y für eine $COR^{4'}$ -Gruppe mit $R^{4'} =$ Wasserstoff, C_1 -bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl (unabhängig von R^4)

45 oder

eine $CO-OR^5$ -Gruppe mit $R^5 = C_1$ - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl oder

eine SO_2-OR^6 -Gruppe mit $R^6 = C_1$ - bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl oder

eine Cyanogruppe oder

eine Nitrogruppe

50 stehen.

2. Fluorierte Cyclohexanderivate gemäß Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I)

A für I), II), IV), VII) oder VIII),

X für Wasserstoff oder Chlor,

55 m für 2 oder 3,

$R^1, R^2, R^3, R^{1'}, R^{2'}$ und $R^{3'}$ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Halogen, unsubstituiertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder substituiertes C_6 - bis C_{10} -Aryl und

Y für eine $COR^{4'}$ -Gruppe mit $R^{4'} =$ Wasserstoff, C_1 -bis C_6 -Alkyl oder C_6 - bis C_{10} -Aryl (unabhängig von R^4)

EP 0 410 191 A1

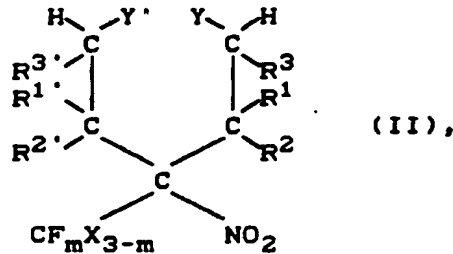
oder

eine CO-OR⁵-Gruppe mit R⁵ = C₁- bis C₆-Alkyl oder C₆- bis C₁₀-Aryl oder
eine Cyanogruppe
stehen.

3. Fungizides Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) und gegebenenfalls übliche Hilfsmittel enthält.
4. Verfahren zur Herstellung von fluorierten Cyclohexanderivaten der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II)

10

15



20

in der

X, m, R¹, R², R³, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} und Y die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und Y' für eine COR⁴-, CO-OR⁵- oder Cyanogruppe (R⁴ und R⁵ wie bei Y definiert) steht,
in Gegenwart einer Base cyclisiert und gegebenenfalls anschließend umderivatisiert.

25

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Basen Alkalimetallfluoride in einem aprotischen Lösungsmittel, Hydroxide, Carbonate, Alkoholate, Hydride oder Amide von Alkali- oder Erdalkalimetallen, organische Basen oder Anionenaustauscher einsetzt und die Cyclisierungsreaktion bei Temperaturen im Bereich von -78 bis +150 °C und in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel durchführt.

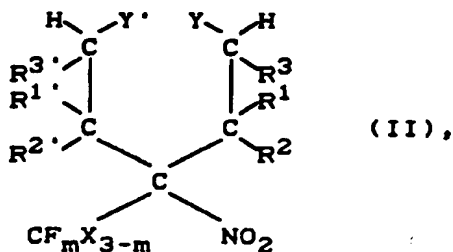
30

6. Verfahren nach Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das nach der Cyclisierung erhaltene Produkt katalytisch hydriert.

7. Verbindungen der Formel (II)

35

40



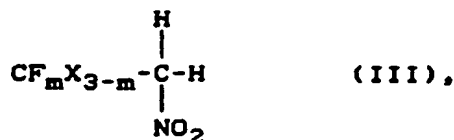
45

In der

X, m, R¹, R², R³, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} und Y die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und Y' für eine COR⁴-, CO-OR⁵- oder Cyanogruppe (R⁴ und R⁵ wie bei Y definiert) steht.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Mol eines Fluornitroalkans der Formel (III)

50



55

in der

EP 0 410 191 A1

X und m die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben,
in Gegenwart von Alkalimetallfluoriden und einem polaren, aprotischen Lösungsmittel mit mindestens 2
Molen einer oder mehreren α,β -ungesättigten Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt

5



10

in der
R¹, R², R³ und Y die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 11 3023

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-317888 (BAYER AG) * das ganze Dokument *	1, 8	C07C205/51 C07C205/44 C07C205/45 C07C205/53 C07C205/51 C07C201/12 C07C225/20 C07C255/10 C07C211/37 A01N35/02 A01N35/06 A01N33/04
D	& DE-A-3739784		
A, D, P	DE-A-3808276 (BAYER AG) * das ganze Dokument *	1, 8	
A	DE-A-2630562 (BAYER AG) * Ansprüche 9-12 *	1	
A	EP-A-244613 (BAYER AG) * Seite 3, Zeilen 1 - 45 *	1	
			RECHERCHIERTE SACHTGEBIETE (Int. Cl.5)
			C07C
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 26 OKTOBER 1990	Prüfer RUFET, J
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	

EPO FORM 1501 (1.1.92) (P0402)